Über den Einfluß der kombinierten Serum- und Neosalvarsantherapie auf den Ablauf der malignen Diphtherie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Eleonore Glatzer
cand. med.

Breslau – 1932

Gedruckt mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

I. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Knauer

II. Berichterstatter: Prof. Dr. Stolte

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543117_0128

Ein Rückblick auf die Geschichte der Diphtherieerkrankungen lehrt, daß eine Wellenbewegung mit Zu- und Abnahme der Epidemien und einzelnen Gipfelpunkten zu verzeichnen ist. Die letzte schwere Epidemie fällt in die Jahre 1889—1891. v. Bokay[2] berichtet von einer Letalität von 52% aus Budapest, in Pariser Krankenhäusern soll sie sogar 66% betragen haben. In die Zeit des Rückgangs dieser Epidemie fällt die Entdeckung des Diphtherieserums durch Behring. Es hatte nun den Anschein, als ob damit das Heilmittel fast jeden Diphtheriefalls gefunden wäre, denn die Letalität sank langsam und stetig auf 10% herab trotz der nach unseren heutigen Begriffen recht niedrigen Serumgaben von 500—1500 I.E. Die Warnung besonders kritischer Beobachter wie Gottsteins: „Das Serum hat noch nicht die Feuerprobe einer ganz schweren Epidemie bestanden", verhallte. — Deshalb überraschten die Nachrichten über zahlreiche, trotz hoher Serumdosen tödlich verlaufende Diphtheriefälle, die im Jahre 1924/25 aus Amerika herüberkamen, die jetzige Ärztegeneration, die die 1889er Epidemie nicht mehr miterlebt hatte. Man mußte sich bald überzeugen, daß es sich nicht um sporadische Einzelfälle, sondern um eine Epidemie handelte, die nicht explosionsartig überall in gleicher Stärke auf einmal auftrat, sondern aus einzelnen Zentren (zuerst Berichte aus Chikago — Paris — Budapest — Berlin — Breslau) gleichsam zusammenwuchs. Hierbei konnte man ein Fortkriechen geobachten, was z. B. aus den statistischen Mortalitätsziffern der droßen Städte der Vereinigten Staaten von 1930 im Vergleich zu venen des Vorjahres zu ersehen ist: Diphtheriesterblichkeitsrückgang bon 7—11 Todesfällen auf 10000 Einwohner herab auf 5,12 Todesfälle in den nördlichen Städten im letzten Jahre gegenüber den süd-

lichen Städten, die eine auffallende Zunahme der Diphtherietodesfälle aufweisen. v. Bokay, der seit 1884 eine Statistik der Budapester Diphtherieerkrankung führt, berichtet, daß die sog. toxischen Diphtheriefälle seit 1905 sehr selten geworden waren und daß Todesfälle hauptsächlich nur bei Stenosen, zu spät Behandelten und Komplikationen vorkamen. Seit 1927 mehren sich die Fälle von sog. toxischer oder maligner Diphtherie auch an seiner Klinik. An der Breslauer Universitäts-Kinderklinik wurden die ersten Fälle im Sommer 1929 beobachtet und haben in den letzten Jahren erschreckend an Häufigkeit zugenommen. Es gelangten in klinische Beobachtung 1929: 6 Fälle, 1930: 14 Fälle, 1931: 24 Fälle von maligner Diphtherie (Abb. 1).

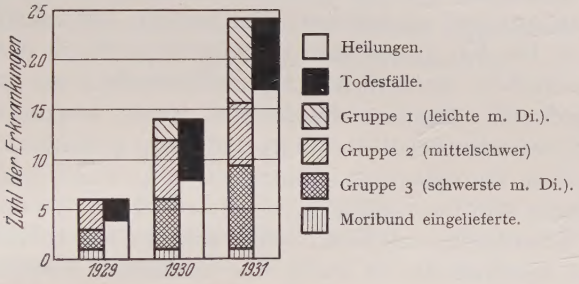

Abb. 1.

Die erste umfassende Schilderung des Krankheitsbildes der malignen Diphtherie ist die von Königsberger[12] aus dem Jahre 1928. Er teilt die Diphtherieerkrankungen in 4 Gruppen ein: 1. leichte Nasen- und Rachendiphtherie, rein lokal beschränkt; 2. ausgedehnte Diphtherie mit Neigung zum Fortschreiten auf den Larynx und Fälle von Croup; 3. toxische Diphtherie mit Nephrose, Herz- und Capillarschädigung; 4. schwerste toxische Diphtherie mit hämorrhagischer Diathese. Unsere Aufmerksamkeit gilt also den Krankheitsfällen seiner 3. und 4. Rubrik. Königsberger gibt die Letalitätsziffer bis 90% an, in der Statistik von Agulnik und Deicher[1] ist sie etwas geringer; bei Fällen von maligner Diphtherie, die in den ersten zwei Krankheitstagen in klinische Behandlung traten, starben 36,3%, von denen, die am 4. Krankheitstag eingeliefert wurden, 75%. Das Krankheitsbild ist ein absolut charakteristisches und durch die zahlreichen Publikationen der letzten Jahre (Potter[20], Shaw[22], Thelander[22], Szirmai[27], Knauer[10], Friedemann[2], Degwitz[3]) wohl weitgehend bekannt, so daß sich eine genaue Schilderung erübrigt. Notwendig ist jedoch eine scharfe Diagnosenstellung und Ausschließung aller

Grenzfälle, wenn etwas über Therapie und Prognose gesagt werden soll. Deshalb seien kurz die Hauptsymptome dieser Erkrankung genannt. Beim Betreten des Krankenzimmers fällt der ganz typische, unangenehm penetrante Foetor auf; wegen der oft enormen Halsdrüsenschwellung und des periglandulären Ödems sind die Halskonturen des Kranken mehr oder weniger verstrichen, bei Inspektion des Halses fällt die flammende Röte und ödematöse Durchtränkung des ganzen Rachenrings und die Mißfarbigkeit der ausgedehnten Beläge auf. Das Nasensekret ist blutig, durch die Behinderung der Luftwege ist die Atmung schnarchend und die Sprache kloßig. Königsberger beobachtete in seinen 100 Krankheitsfällen stets eine primäre Nephrose, die den übrigen Komplikationen vorausgeht, Friedemann fand sie seltener. Bei unseren erkrankten Kindern konnte sie bei den 3 moribund eingelieferten, die in den nächsten Stunden starben, nicht mehr festgestellt werden, war in 2 Fällen nur angedeutet (Albumen Opalescenz, wenig Leukocyten, keine Zylinder), war aber bei allen übrigen Patienten in starkem Maße vorhanden. Eine Thrombopenie konnten wir in 31 Fällen feststellen, sie war teilweise sehr ausgeprägt (9000; 18000; 24000; 30000 Thrombocyten). Nebenbei handelt es sich sicher auch um eine toxische Schädigung der Gefäßwände, da meist eine auffallende Gefäßzerreißlichkeit, Schleimhautblutungen und ein positives Rumpel-Leedesches Phänomen auch bei den Fällen mit nicht ausgesprochener hämorrhagischer Diathese festzustellen war. Häufig wurde eine Blutzuckersenkung bis 0,068 beobachtet. Im Blutbild war meist eine mittlere Leukocytose vorhanden, überwiegend neutrophile und in gesteigertem Maße als normal mononucleäre Zellformen. Die ersten Anzeichen dafür, daß der Verlauf der anfangs oft relativ gutartig erscheinenden Erkrankung eine Wendung zur Malignität nimmt, sind zunehmende Gesichtsblässe und Verschlechterung des Pulses, der klein, weich und flatternd wird; beides sind Vorboten der Insuffizienzerscheinungen des Herzens und Kreislaufs. Nur in 11% der Fälle unserer Klinik fehlten jegliche Komplikationen der malignen Diphtherie. Meist stellten sich Rhythmusstörungen ein, und in den besonders schweren Fällen entwickelten sich Herzdilatationen und Stauungserscheinungen. Erwähnt sei nur, daß abgesehen von den postdiphtherischen Nervenlähmungen und Herzspätschädigungen hinzutretende Pneumonien, Sepsis und Otitis media den schon ohnehin schweren Krankheitsverlauf zuweilen noch verschlimmerten.

Im Brennpunkt des Interesses aller Autoren, die sich mit diesem Krankheitsbild beschäftigen, steht die Frage: Wieso versagt die bisher

so erfolgreiche Serumtherapie in diesen Fällen? Shaw und Thelander[22] bekräftigen in ihrem Bericht über 100 Fälle in St. Franzisko die erste Antwort, die meist gegeben wird: Die Serumtherapie kommt zu spät! Sie beobachteten nur 7 sog. „fulminante" Fälle, die infolge zu geringer Widerstandskraft des Organismus trotz rechtzeitiger Erkennung und Behandlung letal verliefen. In den übrigen Fällen trat die Behandlung zu spät ein. Die Schuld trifft nach Urteil der Verff. in 50% der Fälle die Eltern, die aus Nachlässigkeit wichtige therapeutische Schritte versäumten, in den übrigen 50% aber die Ärzte. Entweder stellten sie eine falsche Diagnose oder spritzten wegen der oft sehr geringen klinischen Erscheinungen zu geringe Serumdosen. Bis zum gewissen Grade werden diese Autoren wohl recht haben. Von unseren 17 letal endenden Fällen wurden eingeliefert:

1	Patient	am 6. bis 8. (?)	Krankheitstag
6	Patienten	„	5.	„
4	„	„	4.	„
4	„	„	3.	„
nur 2	„	„	2.	„

In nebenstehender Abb. 2 ist der Anstieg der Letalitätskurve bei verspätet einsetzender Therapie graphisch dargestellt.

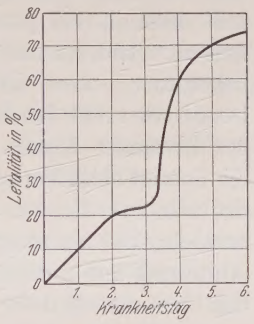

Abb. 2.

Es fehlt jedoch in der Literatur nicht an Stimmen von Ärzten, die beginnende Erkrankungen beobachteten, die in wenigen Stunden trotz rechtzeitiger und genügender Therapie den schwersten Verlauf nahmen. Verständlich war es daher, daß man dem verwendeten Serum die Schuld gab. Schmidt[23] vom Marburger Behring-Institut unterzog dieses deshalb den genauesten Prüfungen und machte Versuche mit Diphtherie-Bakterienkulturen von 9 Fällen maligner Diphtherie aus Berlin. Er fand, daß es sich stets um besonders starke Toxinbildner handelte. In bezug auf die Bindung durch Antitoxin, das von bereits jahrelang benutzten Stämmen gewonnen wurde, zeigte sich jedoch kein Unterschied. Koschate[14] machte folgende Versuche: Er setzte den Löfflerplatten an Stelle des Hammelserums Menschenserum zu, das er aus dem Blut von Kindern gewonnen hatte, die an Diphtherie oder an maligner Diphtherie erkrankt waren. Er züchtete auf diesen verschiedenen Serumplatten Diphtheriebakterien, wobei sich interessanterweise eine auffallende Wachtumshemmung bei den Bakterien fand, die auf dem Serum der malignen Diphtherie

wachsen sollten. Das Toxin der malignen Diphtheriestämme erwies sich im Meerschweinchenversuch als hochwertig gegenüber dem der gewöhnlichen Diphtherie. Diese Befunde, die auch durch neuere Versuche bestätigt wurden, sprechen für eine erhöhte Virulenz dieser Bakterienstämme. Gewiß sind außerdem noch andere uns unbekannte Faktoren für die Entstehung dieses Krankheitsbildes verantwortlich zu machen, die im Organismus selbst zu suchen sind. Die schon in den 90er Jahren geäußerte Ansicht, daß eine Mischinfektion mit Streptokokken — besonders der Streptococcus haemolyticus sollte beteiligt sein — fand in den letzten Jahren neue Anhänger. Meyer[18], Finkelstein und Königsberger konnten in 50% der Fälle diese Erreger aus dem Blut und aus den inneren Organen züchten. Sie empfahlen deshalb die kombinierte Behandlung mit Diphtherieserum und Streptokokken-Antitoxin (Höchst). Sie beobachteten dadurch eine Senkung der Letalitätsziffer von 87 auf 59%. Leider konnte an anderen Kliniken, wie auch z. B. in Breslau, dieser günstige Erfolg nicht bestätigt werden. Schon Behring und Heubner hatten den Gedanken der Mischinfektion abgelehnt, Friedemann konnte z. B. niemals bei postmortaler Herzpunktion Streptokokken nachweisen. Andererseits scheinen sie normalerweise im Rachen vorzukommen, ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen, denn Leichtentritt fand sie bei 80% der Ärzte und des Pflegepersonals der Breslauer Klinik. Verschiedentlich gibt man nicht dem Serum die Schuld beim Verlauf dieser Erkrankung, sondern der Konstitution der Kinder. Es soll sich um wenig widerstandsfähige Individuen handeln, die besonders geringe Abwehrkräfte aufbringen. Übereinstimmend mit amerikanischen Forschern stellte Seligmann[21] fest, daß bei der aktiven Schutzimpfung diejenigen Kinder, die trotz mehrfacher Immunisierung Schick-positiv blieben, also schlechte Antitoxinbildner waren, meist bei einer Diphtherieinfektion sehr schwer erkrankten. Wir beobachteten, daß es sich häufig um recht gut genährte, pastöse Kinder handelte, jedoch nicht durchweg, so daß wohl dieser Gesichtspunkt auch keine restlose Klarheit in bezug auf die Ursachen der Bösartigkeit gibt. Schon v. Bókay stellte fest, daß die Erkrankungen jetzt häufiger im schulpflichtigen Alter vorkamen. An unserem Material war das Durchschnittsalter etwa 8 Jahre.

Man war bisher auf Heilungsversuche mit hohen Serumdosen und symptomatische Behandlung angewiesen. In Deutschland gibt man jetzt wohl allgemein, obgleich auch diese Ansicht zum Teil wieder sehr angefochten wird, Gesamtdosen bis zu 150—200000 I.E.S. (100

bis 200 ccm). In nordischen Ländern und in Frankreich geht man bis zu 1 Million I.E.S. Der schnelleren Wirksamkeit halber werden große Dosen intravenös gespritzt. Lichtenstein[30] vom Stockholmer Epidemie-Krankenhaus berichtete kürzlich über 1860 Fälle von unkomplizierter maligner Diphtherie, die im Laufe der letzten 30 Jahre in seine Beobachtung gelangten. Aus seinen Statistiken geht hervor, daß keine meßbare Abnahme der Sterblichkeit im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Serumgaben von durchschnittlich 5—10000 I.E. auf 100—200000 I.E. nachweisbar war, weder beim Material im ganzen, noch bei seiner Aufteilung je nach der Schwere, dem Zeitpunkt des Einsetzens der Behandlung oder dem Alter der Patienten. Weiterhin fand er, daß die Paresen trotz der hohen Serumdosen an Häufigkeit zunahmen. Gerade diesen Faktor hat man oft irrtümlicherweise als Argument gegen die hohen Serumdosen angeführt. Demgegenüber sind die Paresen doch gerade auf die hohe Toxizität der malignen Diphtherie zurückzuführen, der man naturgemäß durch hohe Serumgaben entgegenzutreten sucht. Außerdem werden von vornherein reichlich Gefäß- und Herzmittel gegeben, bei beginnendem Versagen des Herzens Traubenzucker intravenös (i.v.). Man versuchte Reizkörpertherapie wie Kollargolinjektion, die französischen Autoren empfehlen innersekretorische Präparate, besonders Adrenalin. Aber wohl alle sind sich darüber einig, daß trotzdem die therapeutischen Erfolge unbefriedigend sind. In diesen verzweifelten Fällen erscheint wohl jeder Behandlungsversuch berechtigt.

So kam Knauer[10], Breslau, vom Gedanken ausgehend, daß doch wie bei anderen gangränösen Prozessen auch hier möglicherweise eine Mischinfektion vorliegen könnte, auf den Gedanken der Behandlung der malignen Diphtherie mit Neosalvarsan. Man hatte auch bei Noma und bei Lungengangrän mit dieser Therapie gute Resultate erzielt. Im Juni 1929 waren die ersten zwei Erkrankungen an maligner Diphtherie an der Breslauer Universitäts-Kinderklinik beobachtet worden. Trotz hoher Serumdosen, Streptokokkenantitoxin, Elternbluttransfusionen und Kreislaufmitteln starben die Kinder an zunehmender Herzinsuffizienz, Bronchopneumonie und auf die Brustwand fortschreitendem Ödem. Bei den zwei nächsten Kindern im Herbst 1929 versuchte Knauer erstmalig die kombinierte Therapie: Serum insgesamt 50000 i.v. und an drei aufeinanderfolgenden Tagen Neosalvarsan (Neos.) i.v. je 0,15 g. Die Kinder boten alle Symptome der malignen Diphtherie, hatten auch eine schwere primäre Nephrose, eine hämorrhagische Diathese war allerdings nur in einem Falle durch heftiges Nasenbluten angedeutet. Die Lokalerscheinungen

gingen auffallend schnell zurück, das Ödem ließ nach, und die Rachenbeläge demarkierten sich am zweiten Tag, stießen sich dann bald ab bzw. konnten mit der Schere entfernt werden. Die Lokalbehandlung der Mundhöhle bei Diphtherie, wie sie an der Breslauer Klinik geübt wird, besteht in täglichem Entfernen der Beläge mit der Schere und in wiederholtem Austupfen und Spülen mit Desinfizientien wie H_2O_2. Es kam in beiden Fällen zur Heilung nach Ablauf von Rhythmusstörungen am Herzen und leichten Nervenlähmungen.

Theoretisch erklärt man sich die Wirksamkeit des Neos. im diphtherieerkrankten Organismus als eine antibactericide und außerdem als stimulierend für die Bildung von Abwehrkräften, vielleicht auf dem Wege des reticuloendothelialen Systems, worüber noch an anderer Stelle gesprochen werden wird. Experimentell sind in der letzten Zeit in Breslau folgende diesbezügliche Versuche gemacht worden, deren Ergebnis gerade veröffentlicht wird: In Analogie zu den oben beschriebenen Versuchen Koschates verwandte man als Serum für Blutplatten Blut von an maligner Diphtherie erkrankten Kinder. Man entnahm etwa 20 Patienten kurz vor und etwas nach der ersten therapeutischen Injektion von Neos. eine bestimmte Blutmenge und züchtete darauf Diphtheriebakterien. In fast allen Fällen ließ sich bei den Stämmen, die auf Blutserum nach Salvarsanzusatz wachsen sollten, eine erhebliche Wachstumshemmung feststellen.

Meine Aufgabe ist es nun, über die klinischen Ergebnisse, soweit sie schon nach zwei Jahren überblickt werden können, zu berichten.

	1929	1930	1931
Fälle von Rachendiphtherie	39	73	63
„ „ Nasendiphtherie	—	8	11
„ „ Augendiphtherie	1	—	1
„ „ Vulvadiphtherie	—	2	1
„ „ postdiphtherischer Lähmung	2	2	2
„ „ diphtherischer Stenose	—	8	7
„ „ maligner Diphtherie	6	14	24
	48	107	109

Auffallend ist die erhebliche Zunahme der klinischen Diphtheriefälle überhaupt in den zwei letzten Jahren und besonders die Zunahme der malignen Fälle. Praktisch vorteilhaft ergab sich die Einteilung in folgende Gruppen:

1. Maligne Diphtherie mit allen Symptomen (Foetor, Ödem, typischen Belägen und leichter Nephrose), die keine Thrombopenie und kein positives Rumpel-Leedesches Phänomen aufweisen.

2. Schwere Erkrankungen mit lang anhaltender Nephrose, Rumpel-Leede +, Thrombopenie (weniger als 100000 Th.) und leichter Blutungsneigung, wie Verfärbung der Injektionsstelle und Nasenbluten.

3. Schwerste Fälle mit hämorrhagischer Diathese, d. h. hochgradige Thrombopenie, massenhaften Petechien, blutenden Belägen und unstillbarem Nasenbluten.

4. In moribundem Zustand eingelieferte Kranke.

Einen Überblick über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Kategorien und ihre Letalitätsziffern ergibt Abb. 3.

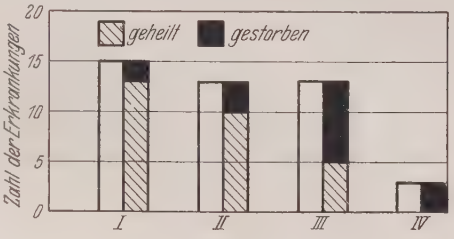

Abb. 3.

Die niedrigsten Letalitätswerte zeigen selbstverständlich die Erkrankungen unter 1. Es handelt sich meist um Kinder, die der Infektion genügend Abwehrkräfte entgegenbringen können oder bei denen relativ zeitig eine genügende Behandlung einsetzte. Mehrfach waren es auch Geschwister von Kindern, die draußen an vernachlässigter bzw. verkannter maligner Diphterie gestorben waren oder in verzweifeltem Zustand in die Klinik gekommen waren. Der eine der zwei Todesfälle dieser Gruppe ereignete sich in der Zeit vor der Salvarsanbehandlung, der andere bei einem Kind, das erst am fünften Krankheitstage eingeliefert wurde. Draußen hatte es am Vortage die erste Seruminjektion von 10000 I.E. bekommen. Nach vorsichtiger Injektion größerer Serumdosen 78000 I.E. und Neos.-Gaben $6 \cdot 0{,}2 - 0{,}3$ g trat eine glatte Lokalheilung ein, so daß man die Prognose, wenn auch mit Vorsicht, günstig gestellt hatte. Am 16. Krankheitstage zeigte sich plötzlich zunehmende Herz- und Kreislaufschwäche, die selbst durch $^1/_2$stündliche Traubenzuckergaben, die verschiedensten peripher- und zentralwirkenden Kreislaufmittel und erneute hohe Serumdosen nicht mehr gebessert werden konnte. Eine Autopsie wurde verweigert. Es ist aber anzunehmen, daß man bei diesem Spättodesfall Myokardschädigungen gefunden hätte, wie sie auch bei harmloser Diphtherie zuweilen beobachtet werden. Nach Greengard[8] und Schwentker[25] ist man sich aber darüber noch nicht klar, ob man das Versagen des Herzens als unmittelbare Todesursache in diesen Fällen annehmen darf, oder ob es sich mehr um toxische Überleitungsstörungen, toxische Degeneration des Vagus oder um eine toxische Lähmung des Atemzentrums handelt. Diese

letzte Theorie bekam durch die interessanten Versuche von Dönitz neue Nahrung: Er stellte fest, daß Kaninchen, die 14 tödliche Dosen Diphtheriegift i.v. (intravenös) erhalten hatten und nach $^3/_4$ Stunden 1850 Antitoxineinheiten bekamen, sämtlich starben. Wurde bei ihnen aber wiederholt Liquor aspiriert und wieder injiziert, bis er blutige Beschaffenheit hatte, so blieben die Tiere am Leben. Erklärung: Die Blutliquorschranke verhindert den Übergang des Antitoxins, das im Blut kreist, auf den Liquor; wird diese Schranke durchbrochen, so kann das Antitoxin auf das im Gehirn gebundene Toxin neutralisierend einwirken. Friedemann und Elkeles konnten bei Nachprüfung dieser Versuche die Ergebnisse nicht bestätigen. Sie lehnen die alte Lehre von der Vergiftung desVasomotorenzentrums ab, weil es ihnen zweifelhaft erscheint, ob das Diphtheriegift überhaupt in das Gehirn eindringen kann. Die bei schweren toxischen Fällen vorhandenen cerebralen Symptome, wie motorische Unruhe, Benommenheit und schwerstes Erbrechen, haben nach ihrer Meinung ihre Ursache in der fast immer vorhandenen Meningitis serosa. Hier hat Friedemann stets eine Lumbalpunktion vorgenommen, bei der sich der Liquor unter erhöhtem Druck im Strahl entleerte. Eiweiß und Zellwerte waren normal. Nach der Lumbalpunktion zeigte sich stets eine Besserung der cerebralen Symptome. Zusammenfassend läßt sich wohl sagen, daß es bisher noch zu keiner einheitlichen Auffassung über die Ursachen des toxischen Diphtherietodes gekommen ist. Sicher ist wohl, daß die lang anhaltende Giftwirkung daran schuld ist. Die inzwischen eingetretenen schwersten Störungen sind dann auch trotz größter Serumdosen und Salvarsaninjektionen irreparabel. Gerade diese Fälle sind für den behandelnden Arzt die schmerzlichsten, wenn er sehen muß, daß zuerst der scheußliche Foetor, die ausgedehnten Beläge und das schwere Ödem so gut zurückgehen, nach einigen Tagen aber sich das Befinden des Patienten plötzlich oder mehr allmählich verschlechtert und dann der letale Ausgang durch keine therapeutischen Eingriffe mehr aufzuhalten ist. Wenn Königsberger bei seiner Schilderung des Krankheitsbildes der malignen Diphtherie sagt: „Keine maligne Diphtherie verläuft komplikationslos", so können wir das an unserem Material nicht durchweg bestätigen. Bei drei Patienten (am 2. Krankheitstag eingeliefert), die alle Symptome boten und auch die Nephrose hatten, beobachteten wir völlig glatten Heilungsverlauf. Nicht nur die Lokalerscheinungen verschwanden schnell unter der kombinierten Therapie, sondern auch das Allgemeinbefinden der Kinder besserte sich so rasch, daß sie zwischen 14.—18. Anstaltstag in gutem Zustande entlassen werden

konnten. Ganz objektiv beobachtet hat man in diesen Fällen durchaus den Eindruck, als ob der kombinierten Behandlung dieses Verdienst zuzuschreiben ist. In heutiger Zeit der wirtschaftlichen Nöte und der Zahlungsschwierigkeiten der Krankenkassen erscheint mir auch die soziale Seite der therapeutischen Behandlung nicht unwichtig. Gewiß sind die Verabfolgungen hoher Serum- und Salvarsangaben eine erhebliche pekuniäre Belastung, denn leider sind wir noch nicht in so glücklicher Lage wie z. B. Dänemark, wo der Staat das Serum bezahlt; coupiert diese Therapie aber die Erkrankung und verkürzt den Klinikaufenthalt des Patienten wesentlich, so bietet sie doch große Vorteile. Im allgemeinen ließen sich gewisse Komplikationen auch in dieser Gruppe nicht aufhalten: Vorübergehende Unregelmäßigkeiten der Herzaktion, Gaumensegel- und andere postdiphtherische Lähmungen, leichte Pneumonien, Bronchitiden und eine Otitis media. Die Entlassung konnte jedoch durchschnittlich bei allen Patienten am 22. Tage des Klinikaufenthaltes erfolgen.

Die als Gruppe 2 zusammengefaßten 13 Fälle boten die Symptome der malignen Diphtherie und eine leichte hämorrhagische Diathese in Form von Thrombopenie und leichter Neigung zu Blutungen. Zwecks Schilderung ihrer therapeutischen Beeinflussung seien einige Krankenberichte angeführt, die aus der Zahl der Heilungen herausgegriffen wurden.

I. Erwin W., 7 J., wird am 23. XII. 1930 in schwerkrankem Zustand eingeliefert. Vor 2 Tagen mit Erbrechen und schnarchender Atmung erkrankt. Befund: Sehr starker Foetor ex ore, beginnendes Halsdrüsenödem, blutigeitriger Schnupfen, Halsorgane mächtig verschwollen mit mißfarbenen, teils nekrotischen Belägen, die tief herunterreichen. Bakteriologischer Befund: Während der ganzen Erkrankung: Rachenabstrich: Di. negativ, Nase (1mal) +. Herz: Grenzen regelrecht, Töne dumpf und leise. Urinbefund: Albumen (Alb.) ++, Sediment: Einzelne Leukocyten (Leukoc.), mäßig granulierte Zylinder. Blutbild: Hämoglobin (Hgbl.) 82%, Erythrocyten (Ery.) 3,8 Mill., Leukoc. 17600. Differentialbild: Segmentkernige (Seg.) 87, Stabkernige (Stab.) 2, Lymphocyten (Lymph.) 8, Monocyten (Monoc.) 3, Thrombocyten (Thromboc.) 48000. Am 1. Tage werden 32000 Immunitätseinheiten-Serum (I.E.S.) z. T. i.v. und 0,15 g Neosalvarsan (Neos.) gespritzt. Das Allgemeinbefinden ist am 2. und 3. Tag noch sehr schlecht. Die Membranen ergänzen sich immer wieder rasch nach der Ablösung, das Ödem wird ausgeprägter, und die Herzaktion ist sehr frequent. Temperatur bis 38°. Nach den Seruminjektionen treten wiederholt kollapsartige Zustände auf mit Schüttelfrost und kleinem Puls. Am 3. Tage 14000 I.E.S. und 0,25 g Neos. Patient bringt beim Husten dauernd große nekrotische Fetzen der Membranen heraus, die sich aber stets neu bilden. Puls sehr weich. Am 4. und 5. Tag werden nochmals 14000 bzw. 10000 I.E.S. und 0,3 bzw. 0,2 g Neos. gegeben.

Am 5. und 6. Tage bessert sich der sehr bedrohliche Zustand etwas, am 7. Tage wird letztmalig 6000 I.E.S. gegeben, so daß in diesem Falle insgesamt 82000 I.E. Behringserum und 1,15 g Neos. gegeben werden mußten. Die Lokalerscheinungen verschwinden nun sehr rasch, und auch das Herz bessert sich unter Cardiazol und Strychnin. Am 18. Tage tritt plötzlich eine Fieberzacke bis 39,9° auf, der Stuhl ist erbsenbreiartig, es werden darin Typhusbacillen festgestellt. Mäßiger Milz- und Lebertumor sind vorhanden. Bei entsprechender Diät und Darmdesinfizientien beruhigt sich der Zustand innerhalb von 4 Tagen. In den nächsten Wochen kommt es zu lang anhaltenden Arrhythmien des Herzens, dessen Konturen vergrößert sind. Nach wochenlanger strengster Bettruhe, Strychnin und Cardiazol verschwinden die Extrasystolen endlich, so daß das Kind am 84. Tage seines Klinikaufenthalts in gutem Zustande entlassen werden kann.

II. Ruth M., 7 J., wird am 10. X. 1930 in schwerstkrankem Zustand eingeliefert. Hat angeblich seit 9 (!) Tagen Halsentzündung und wird vom behandelnden Arzt zur Incision hereingesandt. Noch keine Serumbehandlung. Vor einem Jahr war das Kind schon einmal wegen Bronchiektasen in der Klinik. Die Symptome der mal. Di. sind sehr ausgeprägt: Enormer Foetor ex ore, die Gaumenbögen scheinen mit der hinteren Rachenwand und den Tonsillen nekrotisch zu konfluieren und sind dick gelb belegt. Sprache kaum verständlich. Völlige Apathie. Rachenabstrich: Di. +. Urinbefund: Alb. +. Leukoc. + im Sediment sowie reichlich Zylinder. Blutbild: Hgl. 95%, Ery. 5,2 Mill., Leukoc. 12800. Differentialbild: Seg. 7, Stab. 8, Lymph. 79, Monoc. 2, Jugendformen 4. Thromboc. 32000. Am 1. Tage werden 30000 I.E.S. z. T. i.v., am 2. 20000 I.E.S. und je 0,15 bzw. 0,3 g Neos. gespritzt. Eine Stunde nach der 1. Injektion tritt ein schwerer Kollapszustand mit flatterndem Puls und Cyanose auf. Schon am 2. Tage ist der Lokalbefund wesentlich geschwunden, und auch das Allgemeinbefinden wie die Herzaktion bessern sich. Am 3. Tage werden 16000, am 4. 40000, am 5. 6000 und zuletzt 3000 I.E.S. und 3mal 0,2 g Neos. gegeben. Insgesamt bekam die Patientin 92000 I.E.S. und 1,05 g Neos. Außerdem gab man in vorsichtiger Dosierung täglich Elternblut i.v. Der Erfolg der verschiedentlichen Therapie ist befriedigend. Am 12. Tage tritt plötzlich für einige Stunden Galopprhythmus auf, der auf Digalen rasch verschwindet. Nach Abklingen einer totalen Gaumensegellähmung kann die Entlassung in leidlichem Zustande am 24. Anstalttag erfolgen. Die weitere poliklinische Beobachtung zeigte, daß eine völlige Heilung und Restitutio ad integrum erzielt war.

III. Siegfried S., 11 J., wird am 12. VI. 1931 mit den schwersten Zeichen einer mal. Di. in die Klinik aufgenommen. Der Krankheitsbeginn liegt 4 Tage zurück. Es handelt sich um einen großen, blassen Jungen mit verschwollenen Halskonturen durch das periglanduläre Ödem und die mächtigen Halsdrüsenpakete. Starker Foetor ex ore. Halsorgane enorm verschwollen mit gelbschmierigen nekrotischen Belägen. Bakteriologischer Befund: Am 1. Tage Nase und Rachenabstriche Di. ++, an den kommenden Tagen stets negativ. Herz: Grenzen regelrecht, lautes systolisches Geräusch über allen Ostien. Urinbefund: Alb. +, Sediment: mäßig Leukoc. und granulierte Zylinder. Blutstatus: Hgbl. 81%, Ery. 3,8 Mill. Leukoc. 8800. Differentialbild: Seg. 78, Stab. 1, Lymph. 15, Eos. 1, Basophile 1, Monoc. 4, Thromboc. 39000, Rumpel-Leede +. Der Patient erhält am 1. Tage 20000 I.E.S. z. T. i.v

und 0,15 g Neos. An den folgenden Tagen 70000 I.E.S. (auf 3 Tage verteilt) und 0,3; 0,2; 0,2; 0,3 und 0,2 g Neos. Die Gesamtdosis beträgt 90000 I.E.S. und 1,15 g Neos. Unter dieser Therapie gehen die Beläge bis zum 5. und 6. Tage weitgehend zurück und reinigen sich bis zum 9. Tage völlig. Der Zustand bleibt jedoch in der 1. Woche wegen einer am 2. Tage akut aufgetretenen Stauungsleber bis zu 3 Querfingern unterhalb des Rippenbogens und sehr frequenter Herzaktion recht ernst. Die hämorrhagische Diathese deutet sich durch blutigen Schnupfen und Verfärbung der Injektionsstellen an. Vom 13. bis 16. Tag macht das Kind nochmals eine höchst kritische Zeit durch, da als Ausdruck der schweren Myokarditis zeitweise Galopprhythmen, manchmal fast Pendelrhythmus auftritt. Die Herzgrenzen sind verbreitert, Herztöne über der Basis fast unhörbar, Leber 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Gesichtsfarbe blaß, cyanotisch, Mattigkeit und Erbrechen. Nach reichlichen Camphergaben und stündlichen Traubenzuckerinjektionen sowie fortgesetzter Cardiazol-, Digalen-, Strychnin- und Chinidinbehandlung bessert sich das Befinden endlich zuerst subjektiv, und nach Wochen verschwinden Herzdilatation und Stauungsleber. Nach Abklingen von Gaumensegel- und Augenmuskellähmungen kann der Knabe am 38. Tage seines Klinikaufenthaltes noch sehr geschwächt, aber mit sehr guter Herzfunktion entlassen werden.

Dieser kurze Bericht über 3 Krankengeschichten beleuchtet wohl hinreichend, wie erfolgreich die oben angeführte Therapie wirken kann. Wenn man nun wie Szirmai[27] der Meinung ist, daß das Serum eigentlich nur eine Prophylaxe ist, da es nur das noch nicht durch die Gewebszellen irreversibel gebundene Toxin seinerseits neutralisieren kann, so ist von vornherein mit einem letalen Ausgang zu rechnen; denn in dem erkrankten Organismus war schon tagelang das Diphtherietoxin wirksam, bevor die Behandlung einsetzen konnte. Infolgedessen kann man die schon entstandenen schweren Störungen nicht beseitigen. Man hat aber bei dem Krankheitsverlauf dieser Kinder den Eindruck, daß den mehrfach geschilderten Lokalerscheinungen bis zu einem gewissen Grade erfolgreich Einhalt geboten wird, so daß man diese Besserung wohl der kombinierten Behandlung zuzuschreiben hat. Daß sie kein Heilmittel für inzwischen eingetretene schwere Kreislauf- und Herzfunktionsstörungen ist, wird aus dem oben Gesagten verständlich. Hier hilft nur eine intensive Anwendung von Gefäßtonicis, wie sie schon von jeher von allen Autoren empfohlen wird. Sikowski[29], Wien, berichtet von sehr guten Erfolgen, selbst in ganz verzweifelten Fällen durch Tag und Nacht fortgesetzte 3stündliche Injektionen von Campher, Coffein, Strychnin und Cardiazol (in Einzeldosen von $^1/_3$—$^1/_2$ ccm, je nach dem Alter der Kinder; insgesamt etwa 9 Injektionen). Während dort mit dieser systematischen Injektionstherapie sofort nach der Einlieferung begonnen wird, beschreitet man diesen Weg in der Breslauer Klinik erst dann, wenn sich die ersten Anzeichen einer

Kreislaufstörung zeigen, von vornherein gibt man hier bei jedem Falle von maligner Diphtherie nur Cardiazol per os und reichlich Bohnenkaffee und vermeidet vorerst zu häufige Injektionen, weil sie für viele Kinder eine erhebliche psychische Aufregung bedeuten. Mit Hormontherapie, wie sie von französischer Seite und in Deutschland von Friedemann empfohlen wurde, konnten wir bei unseren Erkrankungen keine auffallenden Erfolge erzielen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei der allgemeinen toxischen Schädigung auch die innersekretorischen Drüsen mit ergriffen werden. Pathologisch-anatomisch fand Behring Veränderung der Hypophyse, Cramer Kolloidschwund in der Schilddrüse, von verschiedenen Autoren wurden zahlreiche Blutungen an den Nebennieren und starke Hyperämie, besonders bei Kaninchen, die an Diphtherietoxikation starben, beschrieben. Moltschanoff[19] glaubt, daß bei Beginn der Erkrankung das Mitergriffensein der Nebenniere sich in einer Überfunktion äußert, die bald in eine Erschöpfung übergeht. Erfolgt diese sehr rasch, so tritt die daraus resultierende Blutdrucksenkung so plötzlich auf, daß das Herz gleichsam leer arbeitet. In solchen Fällen kann es zum plötzlichen Herztod kommen. Siebert[26] fand, daß eine therapeutische Adrenalinzufuhr nur am 1.—4. Krankheitstag Erfolg hatte, dann beobachtete er eine auffallende Besserung des Gefäßtonus in der Peripherie und verlängerte Leistungsfähigkeit des Herzens. Friedemann gibt in ganz verzweifelten Fällen Adrenalin sogar intrakardial und bemerkte frappante Besserung des Zustands: Die Herzdilatation ging zurück, und der Puls wurde kräftig. Mit Ephetonin, Ephedralin und Thyroxin wurden vereinzelte Erfolge beobachtet.

Der Schilderung einiger Erkrankungsfälle von maligner Diphtherie, verbunden mit sehr ausgeprägter hämorrhagischer Diathese, möge das Urteil in bezug auf ihre Prognose vorausgehen, wie es Schick[24] im Handbuch für Kinderheilkunde, Pfaundler-Schloßmann ausspricht: „Wenn die Beläge des Rachens mißfarbig, gangränös und sehr ausgedehnt sind, und die Drüsenschwellung sehr intensiv ist, so ist der tödliche Ausgang wohl die Regel. Wird die hämorrhagische Diathese besonders ausgesprochen und bei Blutungen aus Nase und Rachen sowie reichlichen Hautblutungen, die bis zur ausgesprochenen Purpura sich entwickeln können, muß der Fall als verloren gelten!" Es kann daher nicht verwundern, daß die in der Breslauer Klinik im Laufe der 3 Jahre beobachteten 13 Fälle eine hohe Sterblichkeit aufwiesen. Über die Pathogenese der Hämorrhagien bei diphtherischer Intoxikation und über die histologischen Veränderungen der

Capillaren liegt eine italienische Arbeit von Eugenio Schwarz[28] vor. Nach seinen Untersuchungen soll 1. der Cholesterinblutspiegel von Kaninchen, die mit Diphtherietoxin vergiftet wurden, in den ersten 24 Stunden über die Norm ansteigen, um in den letzten Stunden vor dem Tode auffallend abzusinken. 2. Die Cholesterinester und die Lipoidkomplexe, die sich normalerweise in der Nebenniere befinden, sind ebenfalls bei Beginn der Intoxikation stark vermehrt und verschwinden fast völlig vor dem Tode. 3. Bei Meerschweinchen, denen die Milz entfernt wurde, konnte eine erhöhte Resistenz dem Diphtheriegift gegenüber und eine Vermehrung des Cholesterins beobachtet werden. Der Verfasser kommt am Ende seiner Ausführungen zu dem Urteil, daß außer der direkten Wirkung des Toxins auf die Struktur der Capillaren noch ein Freiwerden von toxischen Lipoiden im Zustand der inaktiven Komplexe, die in den inneren Organen deponiert sind, die Schuld an den Hämorrhagien zuzuschreiben ist. Wenn uns diese Untersuchungsergebnisse auch noch recht ungewiß und unklar erscheinen und einer Nachprüfung bedürfen, ist doch gewiß, daß bei der Diphtherie eine Störung des Lipoidstoffwechsels eine wesentliche Bedeutung hat. Stolte verordnet deshalb an der Breslauer Klinik in Rücksicht auf diesen Faktor bei jedem diphtherieerkrankten Kinde schon seit Jahren außer einer flüssig-breiigen eine lipoidreiche Diät (täglich 4 Eigelb). Knauer[11] erwähnt in seiner Arbeit über den Lipoidstoffwechsel die Versuche Beumers: Seine mit Eilipoid gemästeten Meerschweinchen überstanden eine Diphtherieerkrankung besser als die üblich ernährten. Man nimmt an, daß der Ort der hauptsächlichsten Cholesterinausscheidung das reticulo-endotheliale System in Milz und Leber ist. — Das Bild dieser ganz schweren Form der malignen Diphtherie, die nach Schick u. a. meist letal endigt, ist in zahlreichen Berichten der letzten Jahre ausführlich dargelegt worden. Da jedoch in der Breslauer Kinderklinik Fälle von Heilung beobachtet wurden, ist man wohl berechtigt, auf einige hiervon näher einzugehen.

IV. Ursula Kl., 7 J., wird am 23. VIII. 1931 in schwerkrankem Zustand eingeliefert. Sehr auffallend ist die motorische Unruhe, die schnarchende Atmung; die Zeichen der mal. Di. sind vorhanden: Stärkster Foetor ex ore, mächtige Halsdrüsenschwellung und periglanduläres Ödem, Riesentonsillen, die sich berühren mit dicken, grünlich-schmierigen Belägen beiderseits, die tief herunterreichen. Blutiger Schnupfen. Bakteriologischer Befund: Rachen- und Nasenabstriche Di. ++. Herz: Grenzen regelrecht, Töne: leise, rein, Aktion stark beschleunigt. Urinbefund: Alb. ++, Sediment: reichlich Leukoc. und Zylinder. Blutstatus: Hgbl. 86%, Ery. 4,5 Mill., Leukoc. 22400. Differentialbild: Segm. 73, Stab. 1, Lymph. 20, Baso. 1, Monoc. 5. Das Kind war vor

2 Tagen mit Fieber bis zu 39,5 erkrankt, der Arzt fand einen Belag der rechten Tonsille und gab 8000 I.E.S. In der Klinik werden am 1. Tage 20000 I.E.S. und 0,15 g Neos., außerdem wegen der wachsenden Unruhe Kal. bromat. 10proz. und 5mal 10 Tropfen Cardiazol gegeben. Am 2. und 3. Tage nochmals je 10000 I.E.S. und 0,3 bzw. 0,15 g Neos., worauf sich der Foetor und die Beläge zusehends bessern. Am 4. und 5. Tage werden 8000 bzw. 4000 I.E.S. und 0,15 g Neos. injiziert. Gesamtdosis 86000 I.E.S. und 0,75 g Neos. Die Tonsillen reinigen sich völlig. Am Rumpf und an den Extremitäten fallen jedoch livid verfärbte Kratzeffekte und massenhafte Petechien auf. Die Trombocytenzahl betrug bei diesem Kinde 28800! Rumpel-Leede +. Am 9. Tage tritt vereinzelt Galopprhythmus auf, am 12. Tage machen sich die Zeichen schwerster Kreislaufschwäche in auffallender Gesichtsblässe, kühlen Extremitäten mit Ödemen der Tibien, Erbrechen und Stauungsleber bemerkbar. In der 3. Krankheitswoche bessert sich der bedrohliche Zustand endlich etwas, und die Entlassung kann am 25. Tage erfolgen (vorzeitig auf Wunsch der Eltern).

V. Gertrud Gl., $6^1/_2$ J., wird am 13. III. 1931 in völlig benommenem Zustande mit den Zeichen einer schwersten mal. Di. aufgenommen. Der Erkrankungsbeginn liegt 3 Tage zurück. Es handelt sich um ein mäßig entwickeltes Kind, das sich in einem solchen Zustand von Somnolenz befindet, daß es nicht auf intensive Schmerzreize reagiert. Furchtbarer Foetor ex ore, Halsdrüsenschwellung mit etwas Ödem, blutig-schmierige Membranen auf den großen Tonsillen. Blutig-seröser Schnupfen. Über den Lungen hört man eine grobe Bronchitis. Herz: Grenzen regelrecht, Töne leise und frequent. Urinbefund: Alb. +, Sediment: massenhaft Leukoc., reichlich Ery. und einige granulierte Zylinder. Blutstatus: Hgbl. 76%, Ery. 4,04 Mill., Leukoc. 18800. Differentialbild: Segm. 63, Stab. 14, Lymph. 13, Eos. 2, Mono. 7, Myeloc. 1, Thromboc. 86000. Bakteriologischer Befund: Rachen, Nase, Vulva: Abstriche Di. +. Am 1. Tage werden 10000 I.E.S. i.v. und 40000 I.E.S. i.m. sowie 0,2 g Neos. injiziert. Außerdem mußte sofort mit ganz intensiver Herz- und Gefäßtherapie begonnen werden: 50proz. Traubenzucker i.v., mehrfach Campher und Hexeton, Cardiazol und Digalen. Eine Besserung des Allgemeinbefindens ist am 2. Tage noch nicht festzustellen. Die Herztöne sind kaum zu hören, Leber $1^1/_2$ Querfinger unterhalb des Rippenbogens, Bronchitis verstärkt. An diesem und am folgenden Tage werden nochmals je 50000 I.E.S. und 0,2 bzw. 0,3 g Neos. gespritzt und die Gefäßtherapie fortgesetzt. Am 3. Tage treten schweres Nasenbluten und zahlreiche petechiale Hautblutungen auf. Die Hautfarbe ist im übrigen grau toxisch. Vom 4. Tage an kommt es endlich zu einer geringen Besserung des schweren Allgemeinzustandes, der Foetor schwindet, und die Membranen beginnen sich vom Rande her abzulösen. Am 4., 5. und 6. Tage werden nochmals große Serumdosen von insgesamt 56000 I.E.S. und 3mal 0,2 g Neos. gespritzt. Die Gesamtdosis betrug bei diesem Kinde 216000 I.E.S. und 1,3 g Neos. Vom 11. Tage an treten schwere Arhythmien mit Extrasystolen auf. Die Erscheinungen, die bei intensiver Behandlung nach einigen Tagen abklingen, kehren in verstärktem Maße in der 4. und 5. Krankheitswoche wieder. Es besteht weiterhin eine erhebliche Nephrose. Nach lang anhaltenden Gaumensegel- und Augenmuskellähmungen kommt es endlich zum Verschwinden sämtlicher Krankheitssymptome, so daß das Kind am 76. Tage der Anstaltsbehandlung in gutem Rekonvaleszenzzustande entlassen werden kann.

VI. Alfons Kl., 11 J., wird am 19. IV. 1931 in klinische Behandlung aufgenommen. Es handelt sich um einen gut entwickelten Knaben, der vor 4 Tagen mit Fieber und Halsschmerzen erkrankte und noch nicht behandelt wurde. Zeichen der mal. Di. sind vorhanden: Starker Foetor, Halsdrüsenpakete und leichtes Ödem, die hintere Rachenwand ist mit dicken mißfarbenen Membranen völlig ausgefüllt. Herz: Grenzen regelrecht, Aktion mittelkräftig, Leber 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Über den Lungen rauhes Atmen, Brummen und Giemen. Temperatur 40°. Urinbefund: Alb. +, Sediment: reichlich Leukoc., Ery. und granulierte Zylinder. Blutstatus: Hgbl. 82%, Ery. 4,38 Mill., Leukoc. 18400. Differentialbild: Seg. 83, Stab. 4, Lymph. 9, Monoc. 4. Thromboc. 60000, Rumpel-Leede +. Bakteriologischer Befund: Nasen- und Rachenabstrich: Di. ++. Therapeutisch werden sofort 15000 I.E.S. i.v. und 25000 I.E.S. i.m. gegeben und 0,3 g Neos. Daneben reichlich Herzmittel in Form von Digidispert, Campher und Cardiazol. Am 2. und 3. Tag gehen die Lokalerscheinungen der Diphtherie gut zurück, jedoch bessert sich die Bronchitis kaum, und auch die Herzfunktion bleibt mäßig. Am 4. Tage stellt sich schweres Nasenbluten ein, und es werden zahlreiche petechiale Hautblutungen, besonders am Rücken und im Bereich der Gesäßgegend, sichtbar. Am 2. und 3. Tage werden je 30000 I.E.S. und 0,3 bzw. 0,2 g Neos., an den zwei folgenden Tagen nochmals 16000 I.E.S. und 0,4 g Neos. gespritzt, so daß die Gesamtdosis 116000 I.E.S. und 1,2 g Neos. betrug. Nach intravenöser Injektion von 150 ccm mütterlichen Bluts (verteilt auf einige Tage) bessert sich die hämorrhagische Komponente des Krankheitsbildes sehr wesentlich, dagegen setzen vom 6. Tage an schwere Herzstörungen ein, die mit Arhythmien und Leberschwellung beginnen und sich in den folgenden Tagen bedrohlich steigern. Der Puls wird weich und flattrig, wechselt zwischen 60 und 115 pro Minute und sinkt dann bis auf Werte von 52, 56 und 40 herab. Über dem Herzen hört man Wachtelschlagrhythmus und zeitweise völlige Regellosigkeit. Es kommt zu häufigen kollapsartigen Zuständen. Nach Tagen bessert sich das Befinden des Patienten dank der ausgiebigen Gefäßtherapie ganz langsam etwas. Der Puls bleibt noch sehr wechselnd, und die Herzvergrößerung verschwindet ganz allmählich. Die Herzaktion ist in den nächsten Wochen noch sehr labil: Bei den leichtesten Anstrengungen, wie z. B. beim Einnehmen des Mittagsessens, kommt es einmal plötzlich zu einem Kollaps mit schwerem Erbrechen, Cyanose und flattrigem Puls; der Zustand wird jedoch nach einigen Minuten überwunden. Nach Abklingen schwerer Schluck- und Augenmuskellähmungen und endgültiger Besserung des Herzbefundes kann das Kind am 32. Tage der klinischen Behandlung entlassen werden.

Bei Betrachtung der Fälle aus Gruppe 4 hat man sich vor Augen zu halten, daß hier nur graduelle, aber keine Wesensunterschiede gegenüber den eben behandelten vorliegen. Denn diese Kinder wurden erst am 4. bzw. 5. Tage der Erkrankung in die Behandlung eines Arztes gebracht, der ihnen etwa 10000 I.E. gab, vergeblich auf den Erfolg wartete und sie erst nach Tagen in die Klinik einwies. Wir können wohl hoffen, daß in den nächsten Jahren solche Fälle noch seltener beobachtet werden, wenn dieses schwere Krankheitsbild mehr und mehr in Ärzte- und Laienkreisen bekannt wird.

Wenn Kinder in extremster Benommenheit und Blässe, mit kaum fühlbarem Puls, völlig nekrotischen Belägen der Halsorgane, stärkstem Foetor und manchmal mit ausgedehnten Hautblutungen eingeliefert werden, dann wird zwar noch eine Serum- und Salvarsaninjektion vorgenommen neben Campher- und Traubenzuckergaben, bei Stenosen versucht man auch noch eine Tracheotomie, aber man ist sich von vornherein klar, daß man zu spät kommt. Eine Sektion konnte nur in 3 Todesfällen vorgenommen werden. Sie ergab als Hauptbefund zahlreiche Blutungsherde am Endokard, Magen, Nieren und Harnblase, außerdem eine Myokarditis und Nephrose. Histologisch fanden sich nekrotisierende Entzündung der Harnkanälchen mit Fetteinlagerung und fettige Degeneration der Herzmuskelfasern. Der amerikanische Autor Schwentker[25] untersuchte an einem autoptischen Material von 39 Fällen die Frage des Einsetzens der tödlichen Kreislaufschwäche. In 48% seiner Fälle setzten die Erscheinungen allmählich zwischen 2. und 9. Tag ein, und zwar in 50% plötzlich und überraschend und dann zwischen dem 7. und 5. Krankheitstage. Bei der 1. Gruppe beobachtete er folgende Symptome: Patient relativ ruhig, erhöhte Temperatur, kein Erbrechen und Leibschmerzen, Blutdruck normal, keine Dilatation des Herzens und keine Überleitungsstörungen, sondern Tachykardie und kurz vor dem Exitus Galopprhythmus. Die Patienten der anderen Gruppe zeigten auffallende motorische Unruhe, unstillbares Erbrechen und Leibschmerzen, normale Temperatur, niedrigen Blutdruck, Herz- und Lebervergrößerung, Bradykardie, leise Herztöne und Überleitungsstörungen bis zum Pendelrhythmus. Ihr Elektrokardiogramm wich von der Norm ab. Schwentker folgert aus diesem verschiedenen klinischen Bild, daß es sich in der 1. Gruppe um foudroyant wirkende toxische Schädigungen handeln muß, die den Gesamtkreislauf in Kürze zum Versagen bringen, ehe es zu manifesten Veränderungen der Gewebsstruktur der inneren Organe kommt. Bei Gruppe 2 handelt es sich um langsamer wirkende Noxen, die zu lokalisierten Entzündungsherden, z. B. im Myo- und Endokard führen, die erst nach Tagen in Erscheinung treten und evtl. zum letalen Ende führen. Hierbei finden sich dann auch autoptisch auffallende makro- und mikroskopische Veränderungen. Im Hinblick auf unsere Fälle kann man die Beobachtungen von Schwentker im allgemeinen bestätigen. Am 3.—8. Tage ihrer Krankheit starben bei uns 9, am 10.—16. Tage 7 Patienten. Durchschnittlich zeigten die ersten die von Schwentker als charakteristisch bezeichneten Symptome, präagonales Erbrechen war aber auch bei ihnen vorhanden. Bei den

übrigen Fällen waren die als II. Gruppe zusammengefaßten Erscheinungen sehr ausgeprägt; das Auftreten der Blutungen berührt der Autor nur flüchtig. Wie oben erwähnt, traten sie bei 2 Patienten überhaupt nicht ein, in 11 Todesfällen waren sie aber typisch: Es konnten Bilder einer schweren Purpura beobachtet werden mit großflächigen Hautblutungen, unstillbarem Nasenbluten, mit blutigem Erbrechen und blutigem Stuhl.

Nach der Schilderung der Anwendungsmöglichkeiten und Erfolge der kombinierten Behandlung der malignen Diphtherie muß selbstverständlich noch die Frage behandelt werden, wieweit Schädigung durch diese Therapie möglich und bereits vorgekommen sind. Über die Gefahren hoher Serumdosen ist in der Literatur schon erheblich diskutiert worden. Schmidt[23] wies schon 1927 mit Recht darauf hin, daß große intravenöse Serumdosen deutschen Fabrikats wegen ihres Carbolgehalts nicht ungefährlich sind. Es empfiehlt sich daher ein mehrmaliges Spritzen in kleinen Dosen oder die Verwendung des Kopenhagener Serums mit Chinosolzusatz. Der Gefahr der Anaphylaxie bei Kindern, die schon früher Serum bekommen haben, entgeht man durch $^1/_2$stündliche Injektion mit steigenden Dosen von $^1/_2$ ccm an aufwärts. Daß es im Gefolge der Seruminjektion trotzdem auch bei unseren Kindern vereinzelt zu kollapsartigen Zuständen kam, wird bei den ganz schwer Geschädigten nicht weiter verwundern*, diese waren dann aber meistens auch nur von ganz kurzer Dauer. Die Salvarsantherapie fordert wegen der Schmerzhaftigkeit bei paravenöser Verabreichung eine gute Injektionstechnik. Unmittelbare Nebenwirkungen, wie Brechreiz und der sogenannte angioneurotische Symptomenkomplex mit flammender Röte, wie er bei der Salvarsantherapie der Luetiker bekannt ist und durch subcutane Adrenalingaben sofort coupiert wird, konnte in er Kinderklinik nicht beobachtet werden. Dermatologische Gewebsveränderungen, wie Lichen ruberartige Exantheme, Dermatitiden, Hyperkeratosen oder Herpes zoster, kamen ebenfalls nicht vor. Ein Salvarsanikterus oder toxische Gehirnschädigungen in Form der Encephalitis hämorrhagica, wie sie bisweilen bei Salvarsankuren bemerkt werden, traten bei unseren therapeutischen Dosierungen auch nicht auf. Zu Beginn der Behandlung im Herbst 1929 gab Knauer Einzeldosen von 0,15—0,2 g Neosalvarsan an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Ermuntert durch die relativ guten Erfolge, steigerte er in der Folgezeit die Gesamtdosis,

* Diese Kollapse werden aber auch bei leichten Fällen beobachtet, beruhen auf dem Eiweißgehalt der hochkonzentrierten Sera, weshalb an der Breslauer Klinik nie mehr als 10 ccm hochwertiges Serum i.v. gespritzt werden.

begann jedoch stets mit 0,15 g und spritzte niemals größere Einzeldosen als 0,2—0,3 g. Seine Patienten bekamen insgesamt meist 0,5—1,0 g Neosalvarsan. In den schwersten Fällen, die auch prolongierte Serumdosen bekamen, wurde jedoch niemals über 1,15 bis höchstens 1,5 g Neosalvarsan hinausgegangen. Soweit man sich bei einer Erfahrung von $2^1/_2$ Jahren über die Frage der Dosierung ein Urteil anmaßen darf, ist es doch wahrscheinlich, daß bei diesen geringen Gaben kein schädlicher Einfluß zu erwarten ist.

Nachdem Knauer im Jahre 1930 erstmalig seine damals noch zahlenmäßig beschränkten Erfolge der kombinierten Therapie veröffentlichte, hat man an anderen deutschen Kinderkliniken, aber auch in anderen Ländern diese Methode versucht. Es liegen in letzter Zeit Berichte darüber aus der Schweiz und aus Frankreich (Lereboullet[17] vor. Da auch sie noch nicht über genügend Material verfügen, lautet ihr Urteil vorsichtig, aber nicht ablehnend.

Zusammenfassung.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirkungen der von Knauer im Jahre 1929 für maligne Diphtherie vorgeschlagenen kombinierten Serum- und Neosalvarsanbehandlung auf Grund des nunmehr zahlreicheren Materials der Breslauer Kinderklinik zu untersuchen. Dem jeweiligen Krankheitsbilde entsprechend kann man 4 Gruppen unterscheiden:

1. Maligne Diphtherie mit allen Symptomen und leichter Nephrose ohne hämorrhagische Komponente.

2. Schwerere Erkrankungen mit leichter Blutungsneigung und Gefäßzerreißlichkeit.

3. Schwerste Fälle mit heftigen Hämorrhagien und hochgradiger Thrombopenie.

4. Moribund eingelieferte Kinder.

Therapie: Es werden neben den auf etwa 4—6 Tage verteilten hochwertigen Serumdosen von insgesamt 100—200000 I.E. (in letzter Zeit kleinere Dosen!) — bei postdiphtherischen Kreislaufstörungen und peripheren Lähmungserscheinungen evtl. nochmals hohe Dosen — intravenöse Salvarsaninjektionen von 0,15—0,3 g pro die bis zu einem Gesamtbetrag von 1,0—1,5 g verabreicht. In der Mundhöhle entfernt man die nekrotischen Beläge mittels Schere und Pinzette und tupft täglich mehrfach mit H_2O_2 aus.

Was die Allgemeinbehandlung anbetrifft, so wird von vornherein Cardiazol per os zur Stärkung der Herztätigkeit gegeben und für lipoidreiche Ernährung (täglich 4 Eigelb) Sorge getragen.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse der Therapie zeigen folgendes Bild:

Gruppe	I:	Von 15	Kindern	starben	2,
„	II:	„ 13	„	„	2,
„	III:	„ 13	„	„	8,
„	IV:	„ 3	„	„	3 (moribund eingeliefert!).

Wenn die hier geübte Behandlungsweise der malignen Diphtherie, die nach dem Urteil der meisten Autoren im günstigsten Falle eine Letalität von 60% hat, bei uns auch nicht 100proz. Heilungserfolg bringen konnte, so erscheint sie uns doch der alleinigen Serumtherapie überlegen und wird daher, solange kein vollkommeneres Heilmittel hierfür gefunden ist, an der Breslauer Kinderklinik fortgeführt. Salvarsanschädigungen wurden nicht beobachtet.

Literaturverzeichnis.

[1] Agulnik u. Deicher, Dtsch. med. Wschr. **1927**, 825. — [2] v. Bókay, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1280. — [3] Degwitz, Arch. Kinderheilk. **1931**, 220. — [4] Delille, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **1930**, 34. — [5] Dönitz, zit. nach Friedemann. — [6] Finkelstein, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 218. — [7] Friedemann, Kinderärztl. Prax. **2**, 241. — [8] Greengard, Arch. of Pédiatr. **46**, 441. — [9] Hottinger, Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 1. — [10] Knauer, Jb. Kinderheilk. **1930**, 37. — [11] Knauer, Abh. Kinderheilk. **1928**, 22. — [12] Königsberger, Arch. Kinderheilk. **1928**, 265. — [13] Königsberger, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 218. — [14] Koschate, Klin. Wschr. **1931 I**, 62. — [15] Lämmerhirt, Münch. med. Wschr. **1929 I**, 495. — [16] Lereboullet, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **29**, 155. — [17] Lereboullet, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III **47**, 678. — [18] Meyer, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 218. — [19] Moltschanoff, Jb. Kinderheilk. **76**, 200. — [20] Potter, Arch. of Pediatr. **46**, 430. — [21] Seligmann, Z. ärztl. Fortbildg **1931**, 28. — [22] Shaw u. Thelander, Arch. of Pediatr. **47**, 178. — [23] Schmidt, Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1810. — [24] Schick, Handb. f. Kinderheilk. Pfaundler-Schloßmann, T. 2, S. 37. — [25] Schwentker, Amer. J. Dis. Childr. **39**, 429. — [26] Siebert, zit. nach Schick. — [27] Szirmai, Jb. Kinderheilk. **129**, 293. — [28] Schwarz, Sperimentale **83**, 139 (1929). Ref. Zbl. Kinderheilk. **1930**, 485. — [29] Zikowski, Wiener klin. Wschr. **1928 II**. — [30] Lichtenstein, Z. Kinderheilk. **51**, 755.

Lebenslauf.

Eleonore Glatzer, evangelisch, Tochter des Oberregierungsrats Dr jur. Felix Glatzer und seiner Ehefrau Margarete geb Schulz, bin geboren am 27. April 1908 in Berlin-Lichterfelde. Nach siebenjährigem Besuch des Privatlyzeums in Kiel kam ich durch die Versetzung meines Vaters nach Breslau, wo ich zuerst die Augustaschule und dann das Oberlyzeum der Cecilienschule besuchte, an der ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte Medizin 8 Semester in Breslau, 2 Semester in Marburg, 1 Semester in Innsbruck Im Sommer 1929 legte ich meine ärztliche Vorprüfung ab.

Die Anregung zu dieser Arbeit gab mir Herr Privatdozent Dr. Hans Knauer, hierfür sowie für sein förderndes Interesse möchte ich ihm auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Breslau, Universitäts-Kinderklinik 1932.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

I. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Knauer
II. Berichterstatter: Prof. Dr. Stolte